

Streptocoque du groupe B :

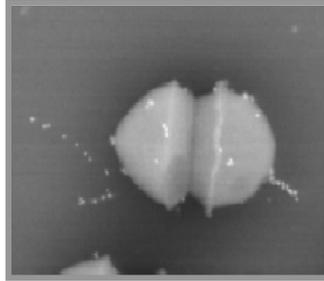
Grossesse et prévention de la transmission néonatale

Roland QUENTIN et Anne–Sophie VALENTIN-DOMELIER

- UFR Médecine - Université François Rabelais de Tours, UMR1282 Infectiologie et Santé Publique, Equipe "Bactéries et risque materno-foetal", Bd Tonnellé F-37032 Tours, France
- CHRU de Tours, Service de Bactériologie et Hygiène Hospitalière, F-37044 Tours, France
- INRA, UMR1282 Infectiologie et Santé Publique, Equipe "Bactéries et risque materno-foetal", F-37380 Nouzilly, France

E-mail : quentin@med.univ-tours.fr

S. agalactiae : rappel microbiologique



- Cocci à gram (+), en diplocoque ou en chaîne
- β hémolytique
- Famille des *Streptococcaceae*
- Groupe B de la classification de Lancefield (caractères antigéniques du polysaccharide C)

□ La capsule : polymères de haut poids moléculaire constitués d'unités répétitives de Glucose, Galactose, de N-acétylglucosamine et acide N-acétylneuraminique .

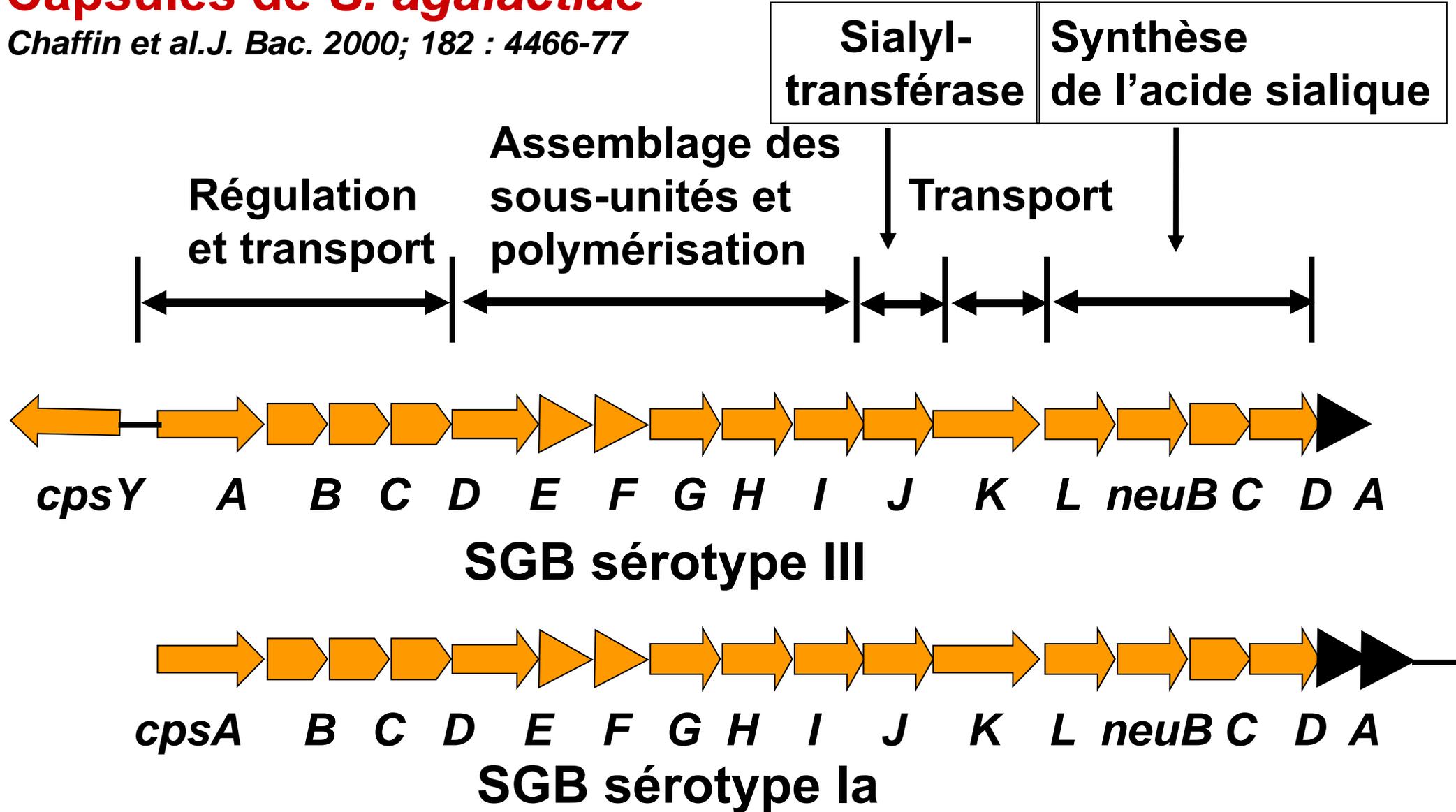


Sérotypie (selon la proportion de chacun des constituants) :

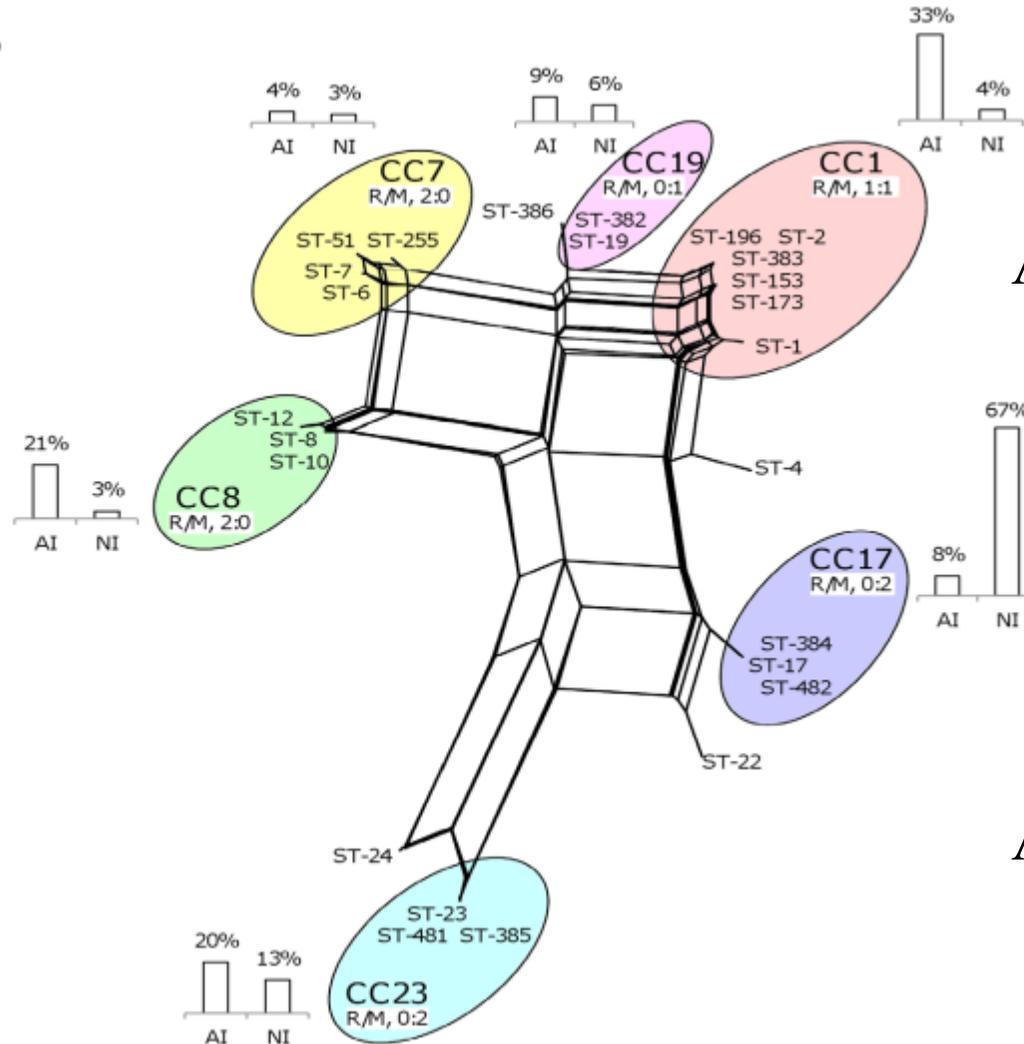
10 sérotypes capsulaires (Ia, Ib, II à IX)

Capsules de *S. agalactiae*

Chaffin et al. *J. Bac.* 2000; 182 : 4466-77



0.0010



Années 90 ?

Années 60 ?

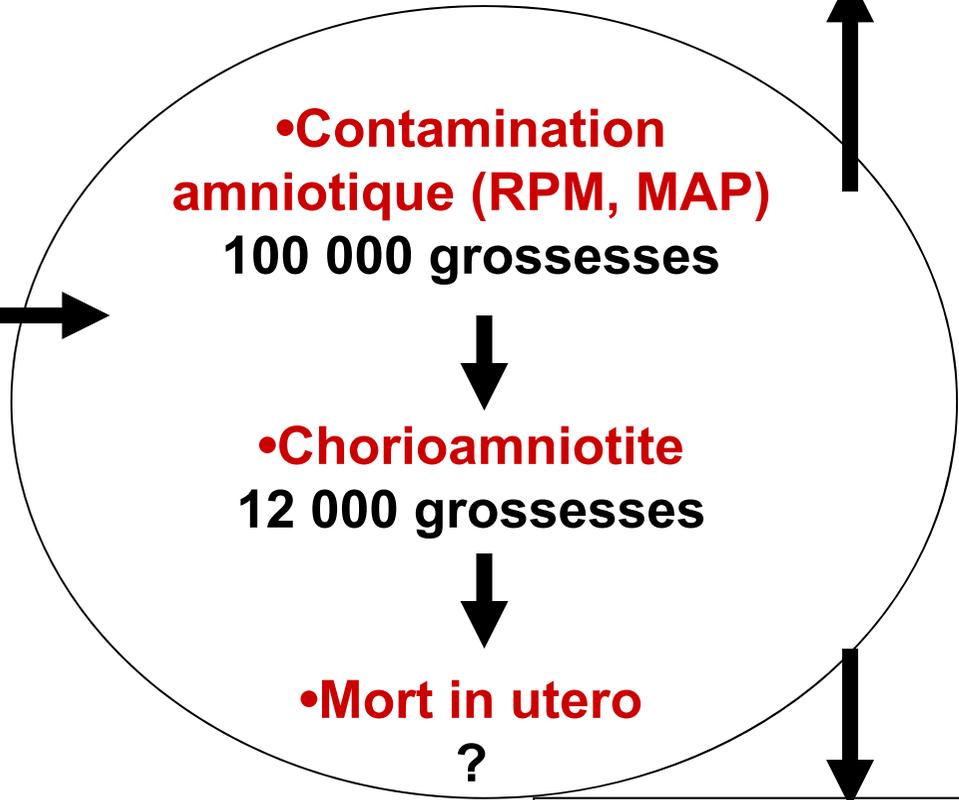
Structure phylogénétique de l'espèce *Streptococcus agalactiae*

Salloum M, Van der Mee-Marquet N, Valentin-Domelier A-S, Quentin R, Diversity of Prophage DNA Regions of *Streptococcus agalactiae* Clonal Lineages from Adults and Neonates with Invasive Infectious Disease. PlosOne 2011, 6 : e20256.

La Transmission materno-foetale et néonatale

Complications néonatales
3 à 4 000 Pb majeurs
jusqu'à 40 000 prise en charge si infections probables et possibles.

Portage de SGB
100 000 à 200000 grossesses/an



Complications maternelles infectieuses du post-partum
8 000 femmes

Le portage vaginal chez la femme enceinte

- **6,5 - 36% selon les études (Europe)**
- **Intermittent et transitoire**
 - **30 à 40 % des femmes colonisées en début de grossesse le sont encore à l'accouchement**
 - **6 à 12 % de femmes « négatives » à 34/37s sont « positives » à l'accouchement** (Alfa et al. 2010, Forges et al 2010)
 - **20% de femmes « positives » à 34/37s sont « négatives » à l'accouchement** (Davies et al. 2004)
- **Facteurs influençant le portage vaginal**
 - **Age : prévalence élevée pour les - 20 ans**
 - **Stérilet**
 - **Activité sexuelle**
 - **Multiplicité des partenaires**

Dépistage de *S. agalactiae* dans 23 laboratoires français

	Nbre dépistages	Nbre de (+)	Prévalence
--	-----------------	-------------	------------

Année 2003

23 labos français

3116

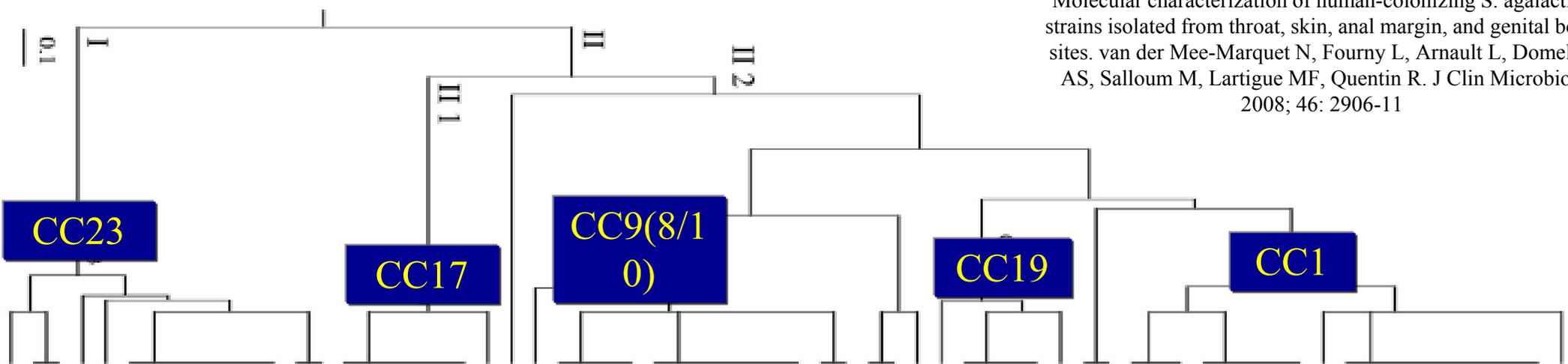
299

9.6%
(5,1% à 22,5%)

BEH n° 18 (27 avril 2004) - Sensibilité aux antibiotiques des souches de streptocoque du groupe B de portage vaginal isolées en France, 2003

Joëlle Loulergue, Cécile Couhé, Claude Grasmic², Patrice Laudat, Roland Quentin

Molecular characterization of human-colonizing *S. agalactiae* strains isolated from throat, skin, anal margin, and genital body sites. van der Mee-Marquet N, Fourny L, Arnault L, Domelier AS, Salloum M, Lartigue MF, Quentin R. J Clin Microbiol. 2008; 46: 2906-11

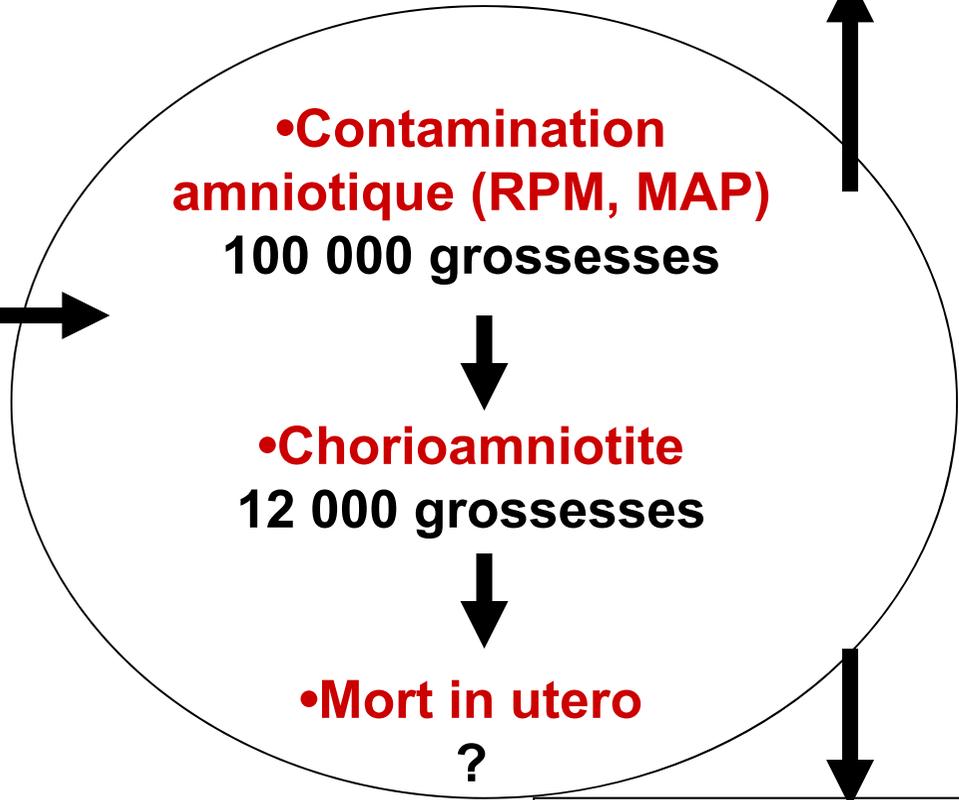


Body site of isolation ^a	No. of strains of indicated ST									Total
	1	2	8	10	17	19	23	196	Others	
Throat	2		1				1		2	6
Anal margin	2		1				1		3	7
Skin	1				1					2
Genital tract ^b	1	3		3	1	4	1	2	6	21
Total	6	3	2	3	2	4	3	2	11	36

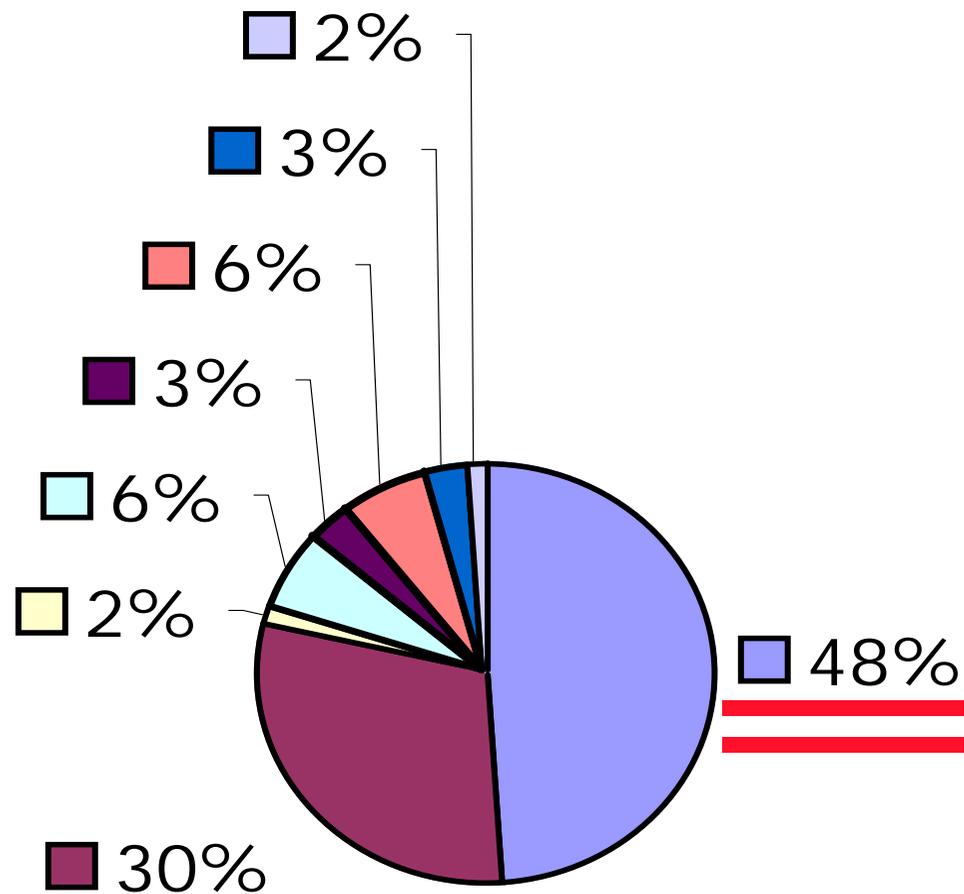
Diversité de l'espèce *S. agalactiae* (portage humain)

Complications néonatales
3 à 4 000 Pb majeurs
jusqu'à 40 000 prise en charge si infections probables et possibles.

Portage de SGB
100 000 à 200000 grossesses/an



Complications maternelles infectieuses du post-partum
8 000 femmes



■ S. agalactiae

■ E. coli

■ Autres
Entérobactéries

■ Autres
Streptocoques

■ H. influenzae

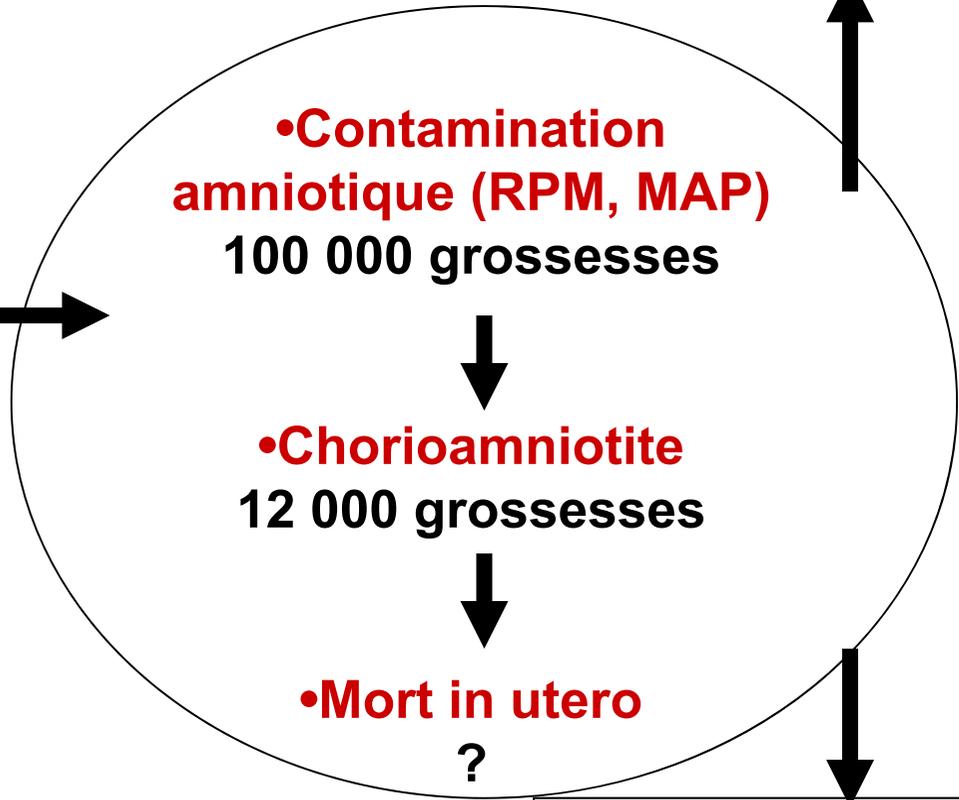
■ Anaérobies

■ Entérocoques

Chorioamniotites à Tours

Complications néonatales
3 à 4 000 Pb majeurs
jusqu'à 40 000 prise en charge si infections probables et possibles.

Portage de SGB
100 000 à 200000 grossesses/an



Complications maternelles infectieuses du post-partum
8 000 femmes

Infections invasives néonatales à *S. agalactiae*

- **1^{ière} cause d'infections sévères du nouveau-né**
 - **Infections précoces :**
 - Naissance - 7 jours
 - Prématurité (LPV),
 - pneumonie,
 - septicémie, méningites.
 - Taux de mortalité : 7 %
 - **Infections tardives :**
 - 7^{ième} jour - 3 mois
 - Méningite
 - Taux de mortalité : 5 %



***S. agalactiae* et infections invasives**

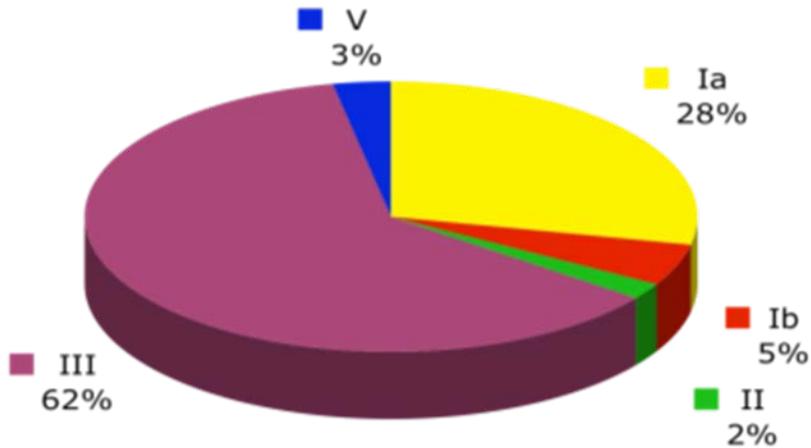
Données 2001-2002 du réseau Epibac en France BEH du 20 Juillet 2004

	2001	2002
Bactériémies à SGB		
- diagnostiquées	1705	1803
- estimées	2132	2254
Méningites à SGB		
- diagnostiquées	121	128
- estimées	151	160

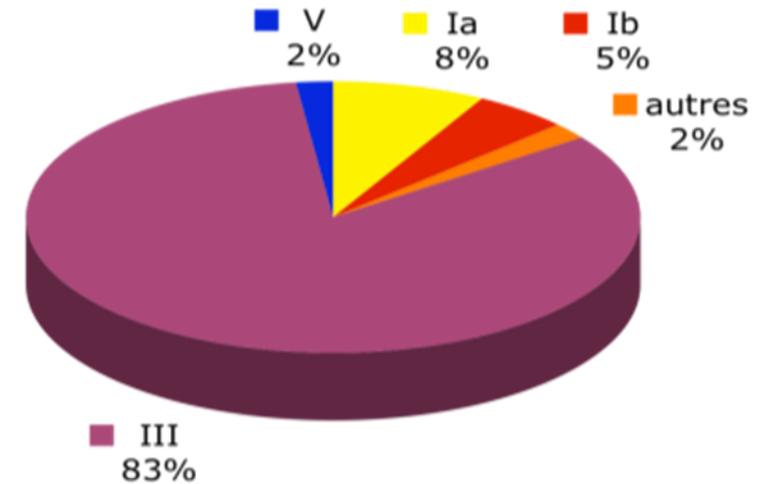
Distribution des souches invasives et sérotypes

- Infections invasives du nouveau-né

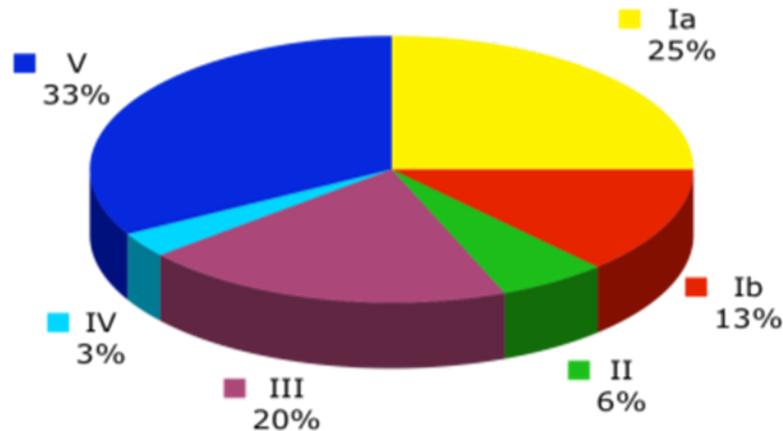
- Infections précoces



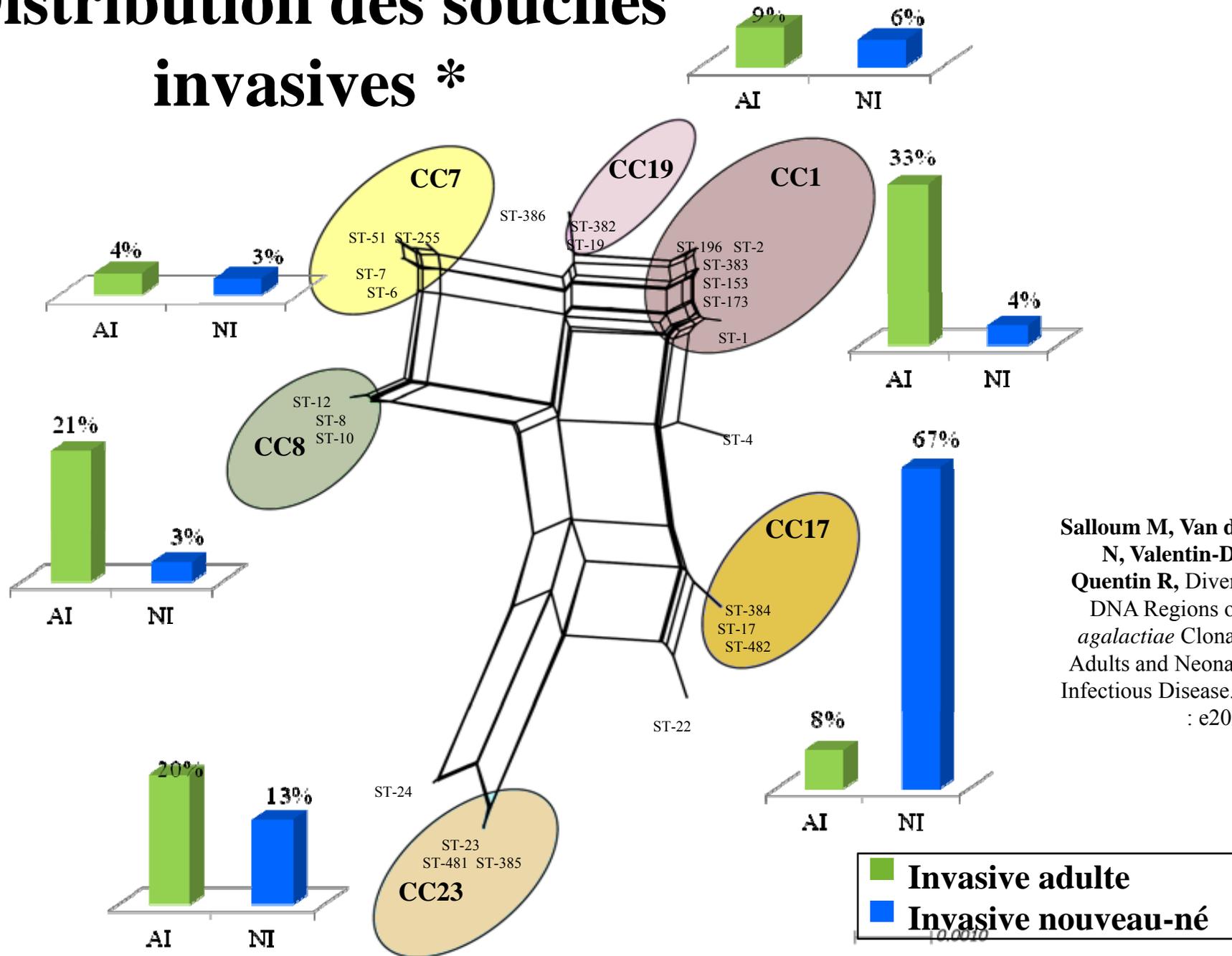
- Infections tardives



- Infections de l'adulte



Distribution des souches invasives *

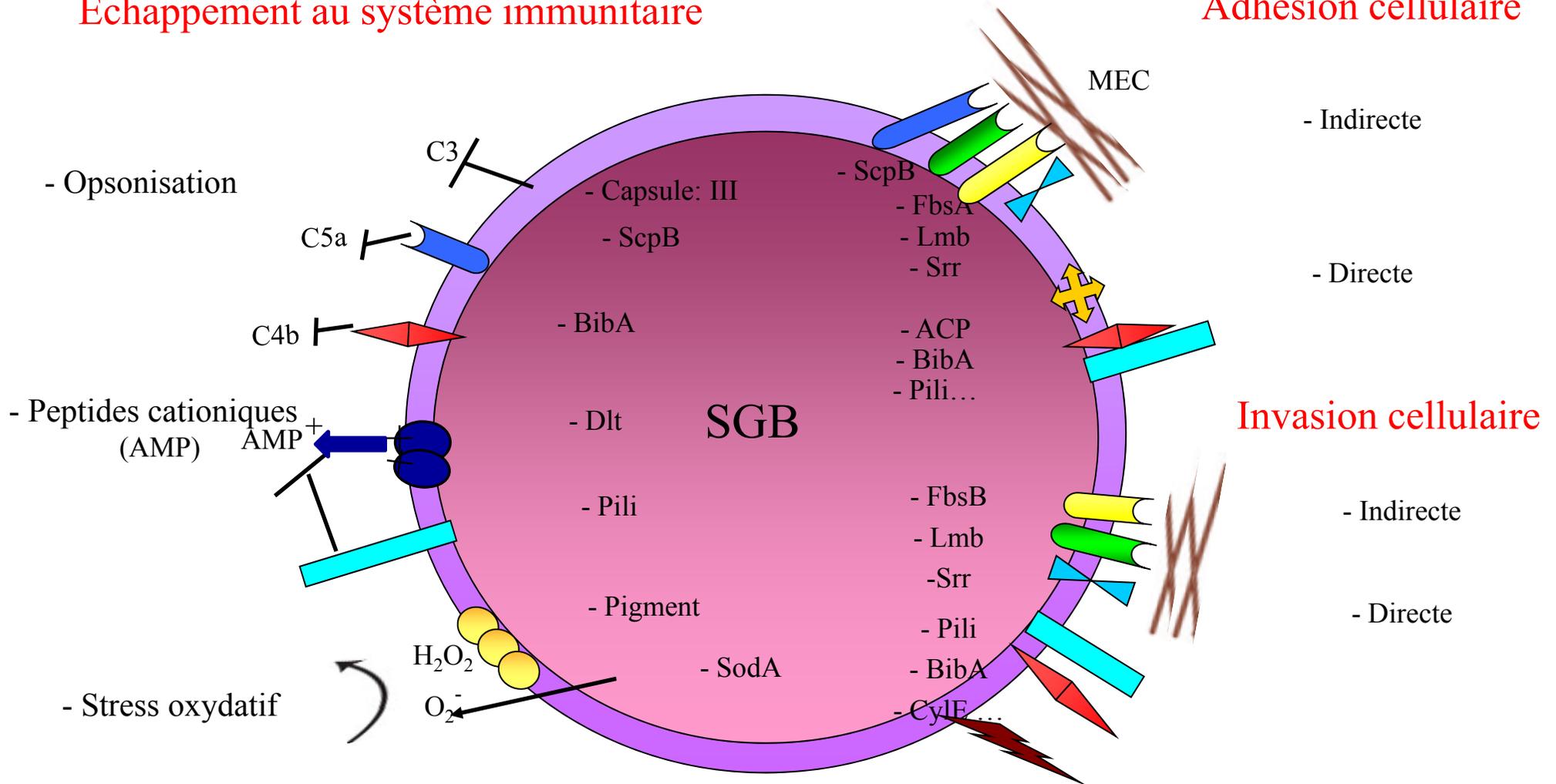


Salloum M, Van der Mee-Marquet N, Valentin-Domelier A-S, Quentin R, Diversity of Prophage DNA Regions of *Streptococcus agalactiae* Clonal Lineages from Adults and Neonates with Invasive Infectious Disease. PlosOne 2011, 6 : e20256.

Facteurs de pathogénicité

Échappement au système immunitaire

Adhésion cellulaire



Facteurs de virulence et clones invasifs

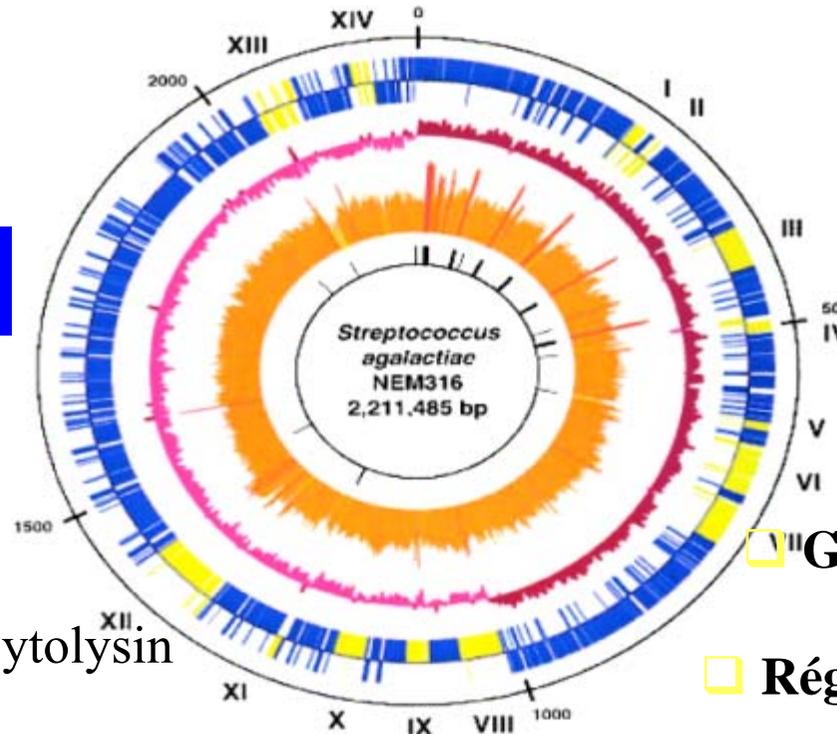
Core génome

Gènes de virulence conservés

- cyl : β -hemolysin / cytolysin
- cfb : CAMP factor
- sodA : Superoxyde dismutase
- lmb : Laminin-binding protein
- scpB : C5a peptidase ...

Variants alléliques

- fbsA
- bibA



Génome dispensable

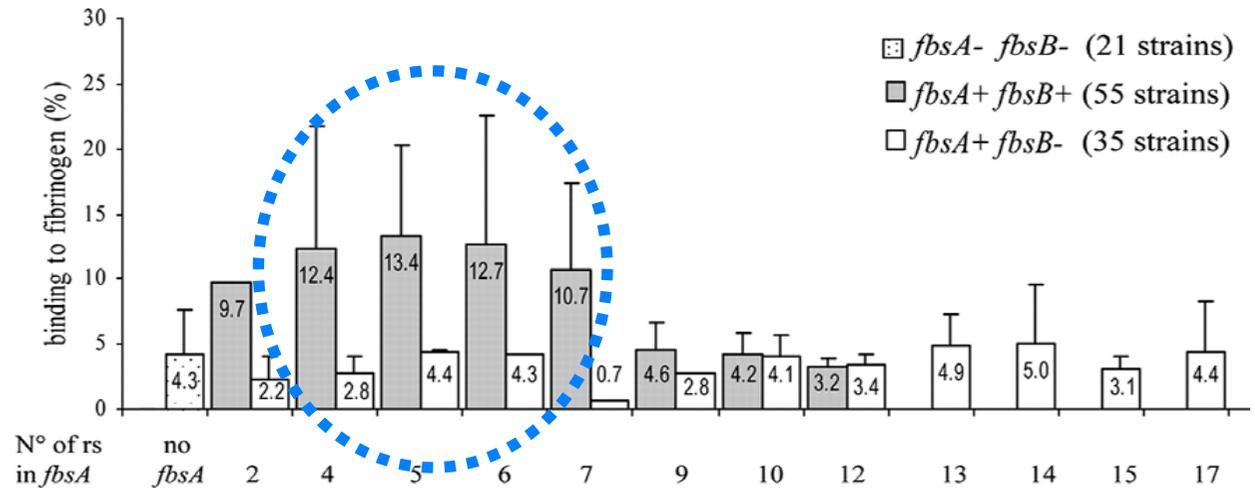
- Gènes de fonction inconnue
- Régulateurs de la transcription
- Eléments génétiques mobiles (EGM)
 - séquences d'insertion
 - transposons
 - phages

Variant allélique et clone invasif CC17

- Gène *fbxA** : variant allélique fonction du nombre de répétition d'une séquence de 16 AA



CC17 = entre 4 et 7 répétitions



- Gène *bibA* (Immunogenic bacterial adhesin) : 2 variants alléliques *bibA* et *hvgA***

- CC17 = variant *hvgA*

- Adhésion aux cellules épithéliales intestinales et aux cellules endothéliales de la barrière hémato-méningée élevée pour le variant *hvgA*

* Evaluation of the ability of *Streptococcus agalactiae* strains isolated from genital and neonatal specimens to bind to human fibrinogen and correlation with characteristics of the *fbxA* and *fbxB* genes. Rosenau A, Martins K, Amor S, Gannier F, Lanotte P, van der Mee-Marquet N, Mereghetti L, Quentin R. *Infect Immun*. 2007; 75 :1310-7.

**Tazi A, Disson O, Bellais S, Bouaboud A, Dmytruk N, Dramsi S, Mistou MY, Khun H, Mechler C, Tardieux I, Trieu-Cuot P, Lecuit M, Poyart C. The surface protein HvgA mediates group B streptococcus hypervirulence and meningeal tropism in neonates. *J Exp Med*. 2010; 207: 2313-22.

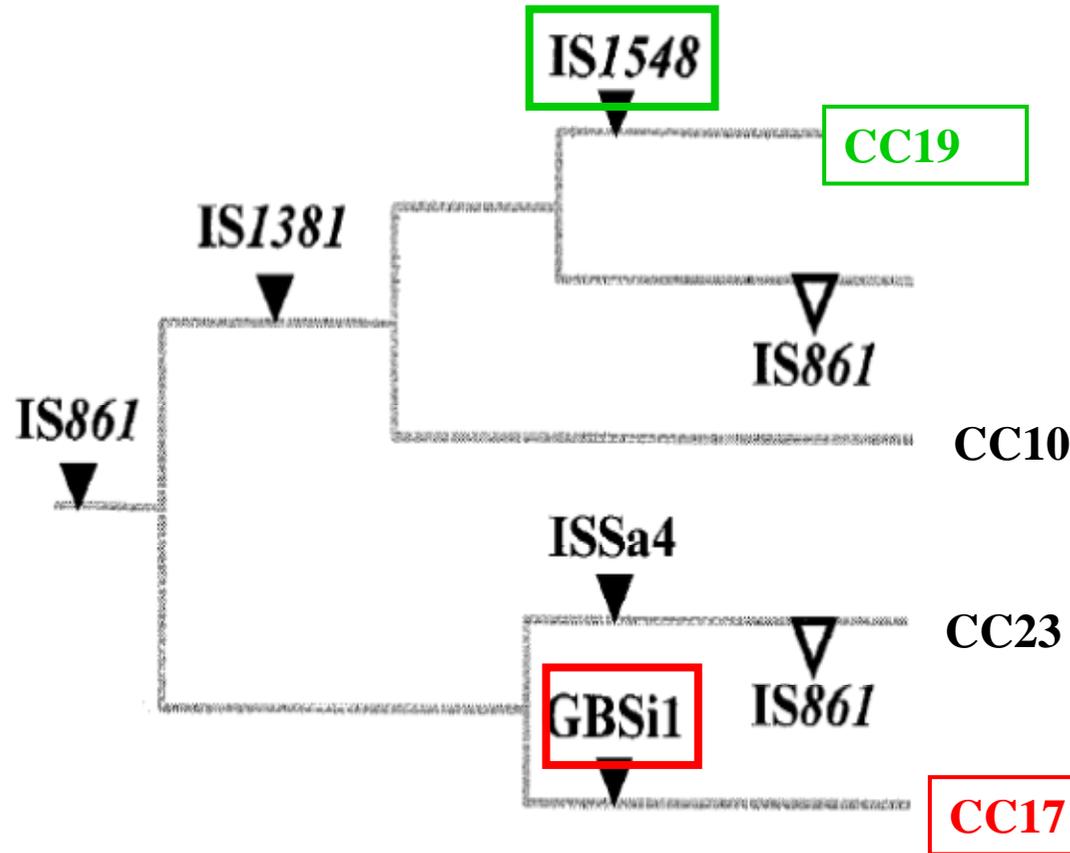
Systemes de régulation de l'expression des gènes et virulence

- Variabilité des régulateurs transcriptionnels
 - régulateurs transcriptionnels simple composant :
 - *Rog B* non conservé :
 - présent chez CC1, CC10 CC19 et CC23
 - rare pour CC17
 - Systèmes à deux composants (TCS)
 - *RgfC/A* non conservé :
 - Présent chez CC1, CC10 et CC17
 - Rare chez CC19 et CC23

	<u>CC17</u>	<u>CC19</u>	<u>CC23</u>	<u>CC1</u>	<u>CC10</u>
	N° (%)	N° (%)	N° (%)	N° (%)	N° (%)
	n=38	n=21	n=20	n=29	n=26
rovS	38 (100.0)	21 (100.0)	20 (100.0)	29 (100.0)	26 (100.0)
rogB	8 (21.0)	21 (100.0)	20 (100.0)	29 (100.0)	26 (100.0)
rgfA/C	38 (100.0)	3 (14.3)	5 (25.0)	27 (93.1)	26 (100.0)

EGMs et *S. agalactiae*

- Présence spécifique d'EGM dans chaque lignée phylogénétique



Endocardites

Infections invasives du nouveau-né

Hery-Arnaud G, Bruant G, Lanotte P, Brun S, Picard B, Rosenau A, van der Mee-Marquet N, Rainard P, Quentin R, Mereghetti L.

Mobile genetic elements provide evidence for a bovine origin of clonal complex 17 of *Streptococcus agalactiae*.

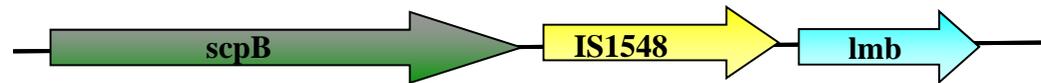
Appl Environ Microbiol. 2007 ; 25 : 4668-4672

Rôle des EGMs dans l'expression des gènes de virulence

➤ La région intergénique *scpB-lmb* : site d'intégration IS1548 (CC19)

C5a peptidase : *scpB* (adhérence, inhibition du recrutement des neutrophiles, rôle d'opsonisation)

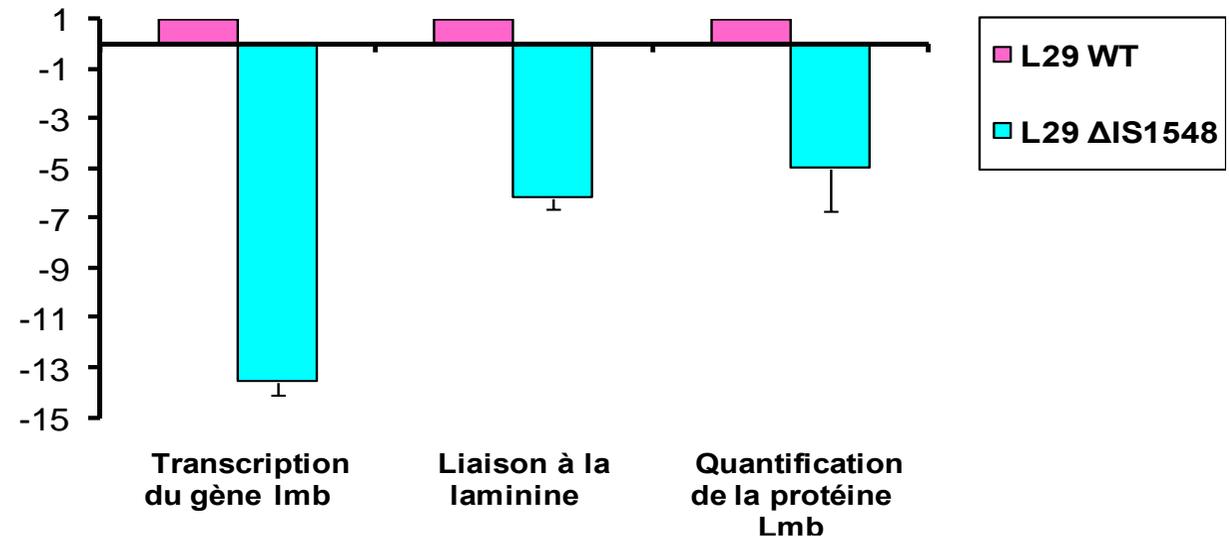
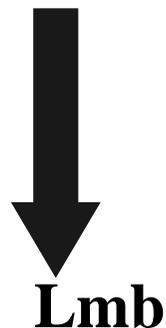
lmb : adhésion à la laminine



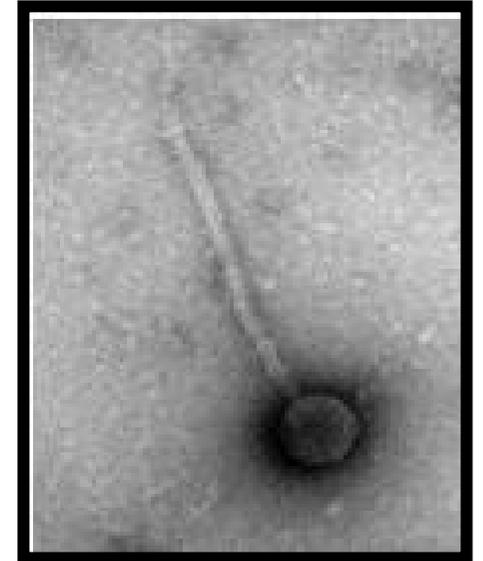
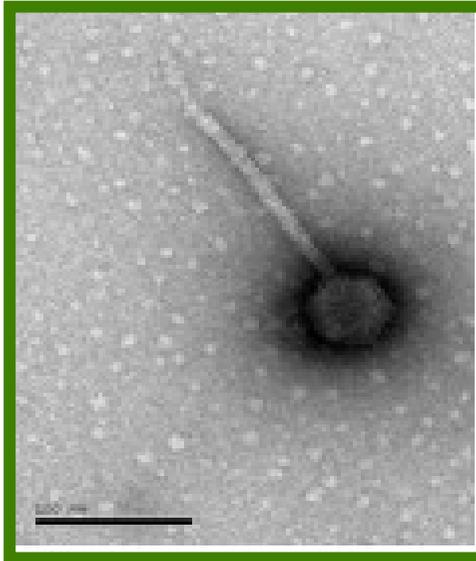
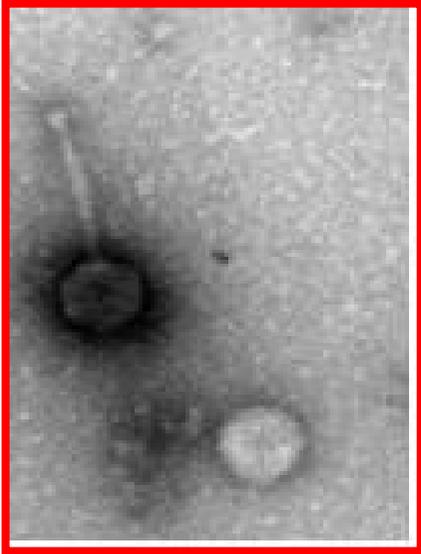
➤ 2 gènes conservés du core génome mais Is 1548 dans la séquence intergénique

➤ Liaison à la fibronectine et à la laminine

➤ Délétion d'IS1548



Les phages de *S. agalactiae*



Famille des *Siphoviridae* : **10 % du génome**

- Molecular characterization and lytic activities of *Streptococcus agalactiae* bacteriophages and determination of lysogenic-strain features. Domelier AS, van der Mee-Marquet N, Sizaret PY, Héry-Arnaud G, Lartigue MF, Mereghetti L, Quentin R. *J Bacteriol.* 2009, 191 :4776-85.

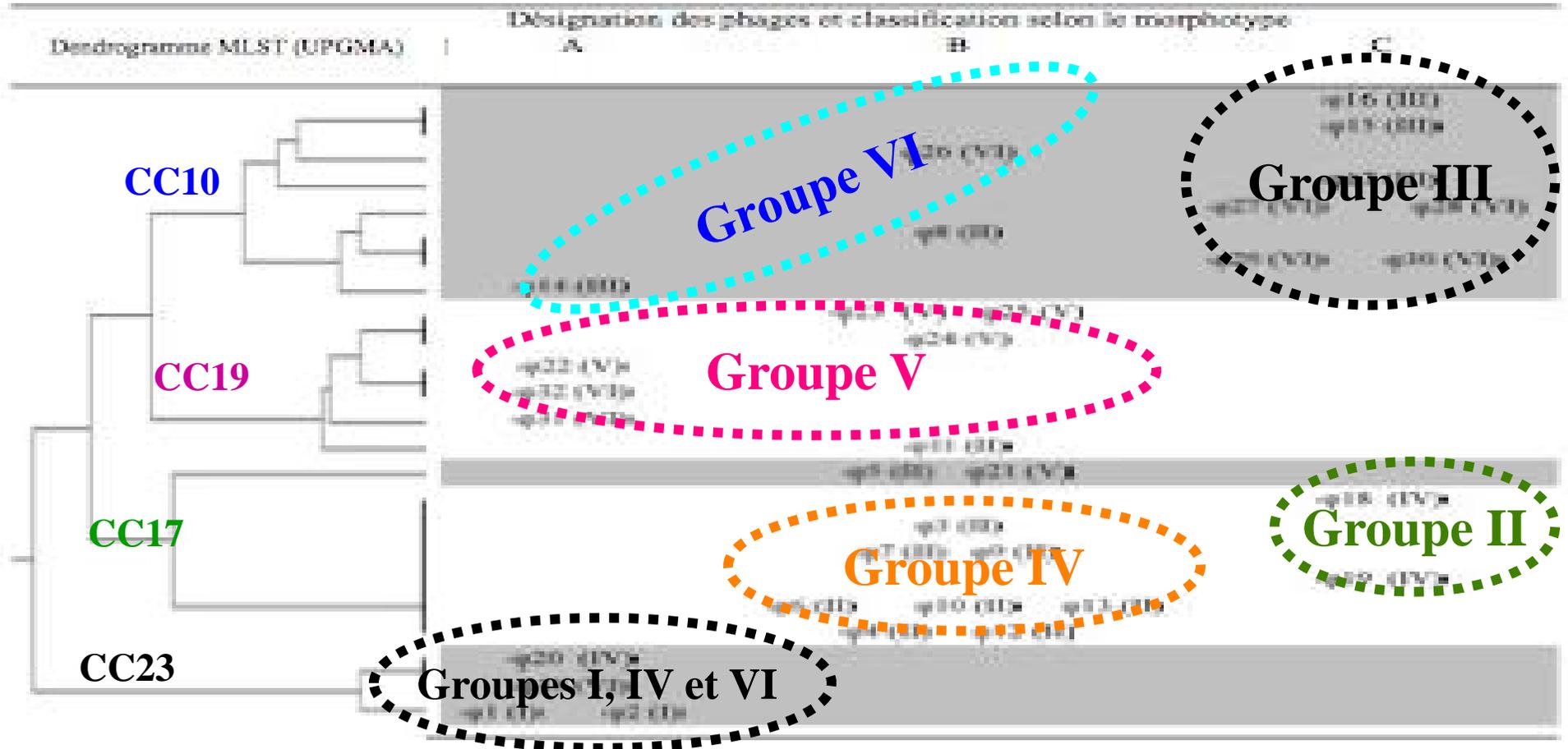
Contenu prophagique et souches invasives

	Groupe	Nombre de souches (%) positives			
		de souches	F5	F7	F10
Clones invasifs	HR	17 (27)	19 (30)	38 (60)	42 (67)
Clones non invasifs	LR	4 (9)	4 (9)	12 (26)	17 (37)
	p	0.017	0.007	<0.001	0.002

Prophagic DNA fragments in *Streptococcus agalactiae* strains and association with neonatal meningitis. van der Mee-Marquet N, Domelier AS, Mereghetti L, Lanotte P, Rosenau A, van Leeuwen W, Quentin R. J Clin Microbiol. 2006, 44 : 1049-58.

Groupes Phagiques et lignées phylogénétiques

- Clones virulents ont des phages spécifiques



➔ Rôle possible des phages dans la virulence des clones invasifs

Lysogénie, phages et virulence

Acquisition de facteurs
délétères pour l'hôte

Toxines

- *S. pyogenes* et SpeA
- *S. aureus* et PVL
- *V. cholerae* et CTX

Acquisition de facteurs
d'adaptabilité à l'hôte

Colonisation

- *V. cholerae* et pili
- *S. mitis* et protéines d'adhésion aux plaquettes

Invasion

- *S. Typhimurium* et protéine SopE

Résistance aux antibiotiques

- *S. pyogenes* et résistance aux macrolides

Dérégulation de l'expression
des gènes bactériens

Changement des capacités métaboliques

- *E. coli* et néoglucogénèse

Prises en charge : prévention de la transmission néonatale

**Recommandations ANAES de
septembre 2001 :**

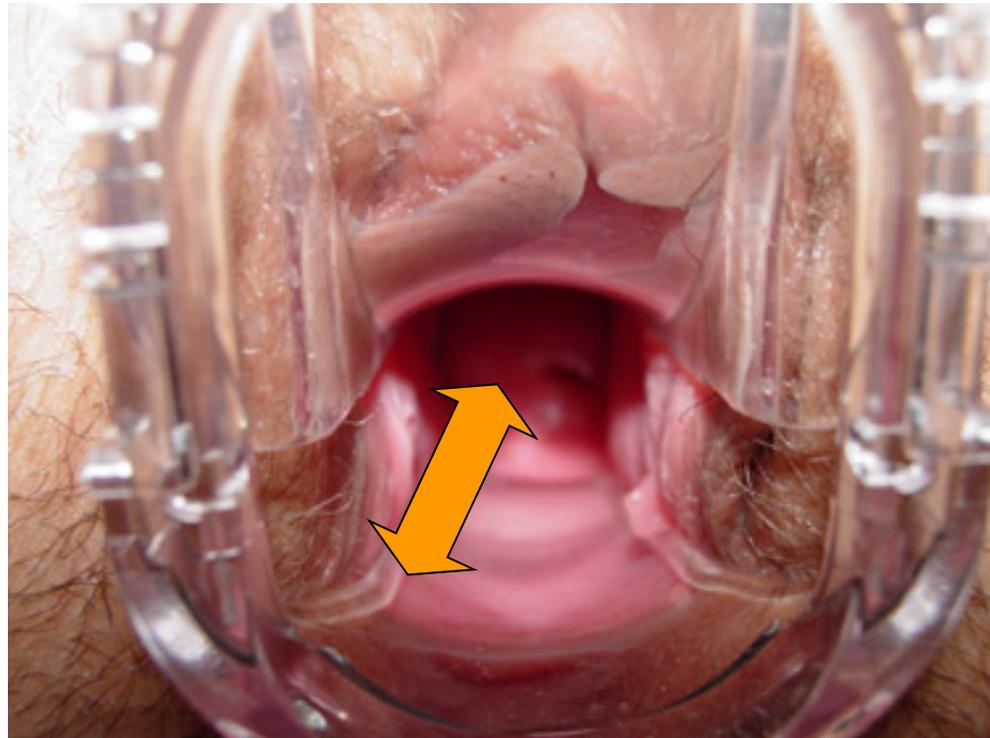
Le dépistage du SGB et prophylaxie

Résultats des diverses stratégies anti-SGB

Stratégie	AAP,1992	ACOG1992 CDC 1996	CDC 1996	Godoff Boyer	Toutes
*SGB	non	non	oui	oui	non
*Patientes traitées%°	37	171	307	323	1000
*TRT/cas évité	38	106	136	142	415
*Cas SGB prévenus (%)	32.9	53.8	75.1	75.6	80.2

Dépistage : comment ?

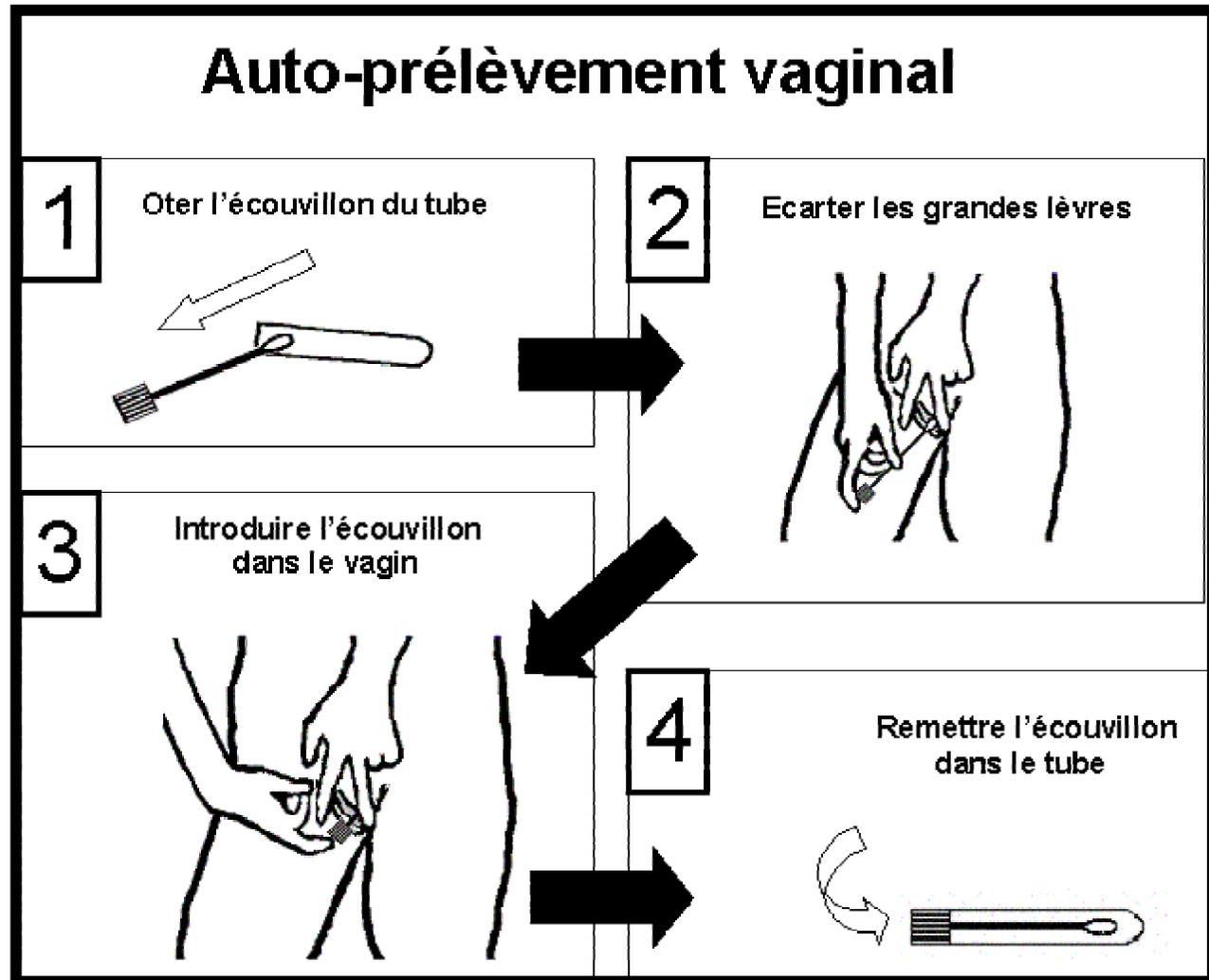
- **La réalisation : toute la cavité vaginale en insistant sur le 1/3 inférieur**



Dépistage de *S. agalactiae*: le prélèvement

Prélèvement vaginal sans spéculum sur la première moitié du vagin.

OU



1er cas de figure

□ lors de la rupture prématurée des membranes
--> Dépistage de *S. agalactiae* avec toutes les bactéries vaginales à haut risque infectieux



+ recherche de vaginose, mycose et *T. vaginalis*

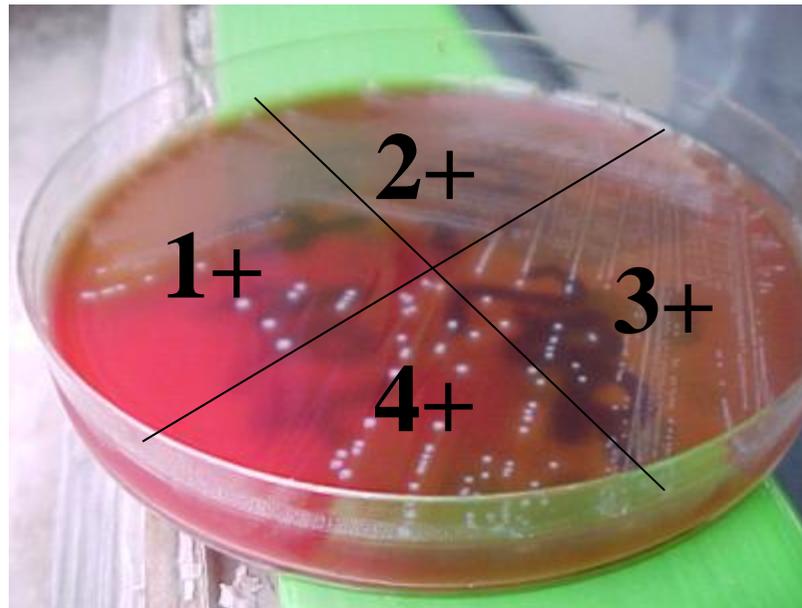
⇒ pour adapter ou stopper l'antibioprophylaxie

⇒ antibiotique de première intention : ampicilline

2ème cas de figure

□ En l'absence de situation obstétricale à risque infectieux :

---> dépistage de *S. agalactiae* à 34 - 37 s sauf ATCD d'infection à SGB ou bactériurie en cours de grossesse



Prophylaxie de *Streptococcus agalactiae*

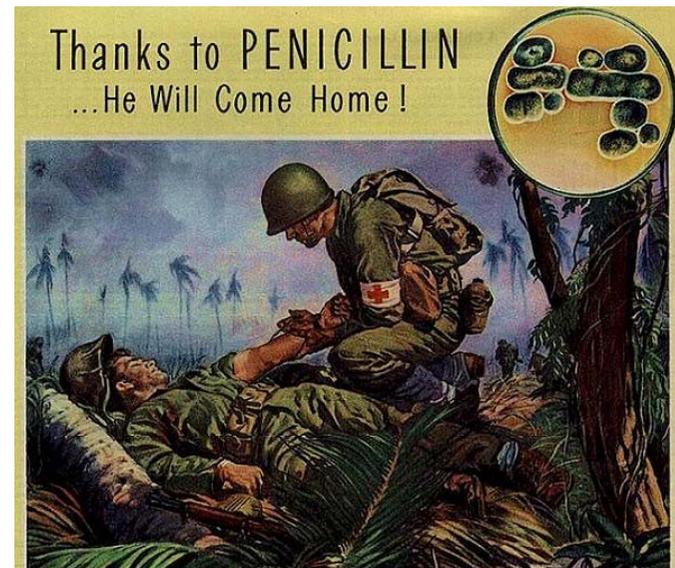
□ Pendant la grossesse normale :

➤ PAS DE TRAITEMENT en l'absence de signes infectieux ou de situation à risque

□ A l'accouchement :

➤ Prophylaxie chez toutes les femmes enceintes porteuses + ATCD + bactériurie

Prophylaxie à l'accouchement



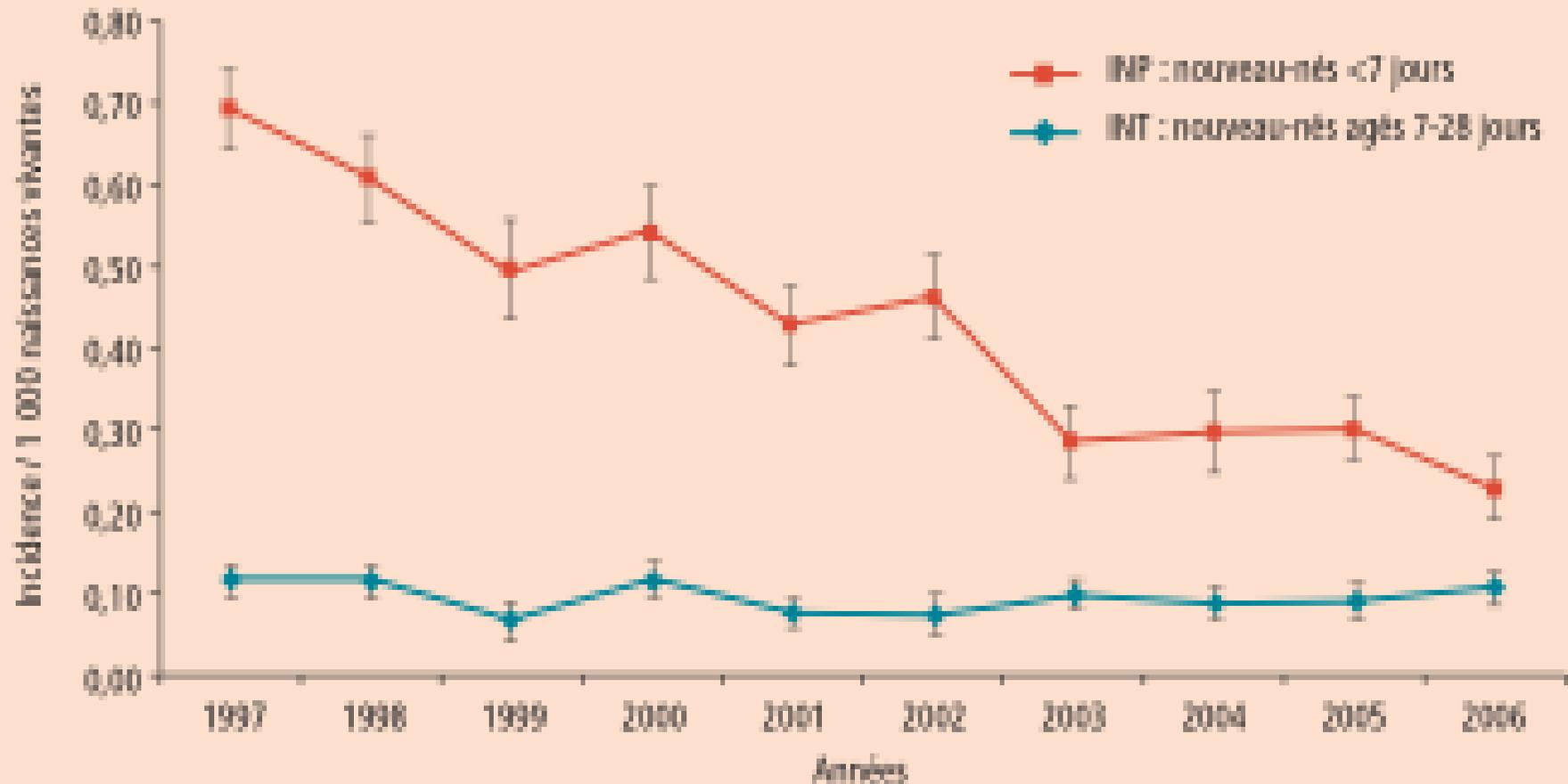
➤ **Pénicilline G : 5 M.U. IV puis 2,5 M.U./4 heures**
(Alternative : Ampicilline 2g IV puis 1g/4h)

- **Si allergie :**
- Antibiogramme
 - Érythromycine 500 mg/6h IV
 - Céfotaxime 1g IV puis 0,5 g/4 à 6h ?
 - Clindamycine 900 mg/8h

**Activité *in vitro* de 8 antibiotiques sur 322 souches de *S. agalactiae*
J. Loulergue *et al.* - 23 laboratoires français - BEH 18/2004**

		CMI (mg/L)	CMI (mg/L)	concentration critique CA-SFM	sensibilité (%)
Antibiotique	étendue	50%	90%	mg/L	
Pénicilline	<= 0,03-0,06	0,03	0,06	<= 0,25	100
Amoxicilline	<= 0,03-0,125	0,06	0,125	<= 0,5	100
Céfotaxime	<= 0,03-0,125	0,03	0,06	<= 0,5	100
Erythromycine	<= 0,03->256	0,06	8	<= 1	83,2
Clindamycine	<= 0,03->128	0,03	32	<= 2	87,6
Pristinamycine	<= 0,03-0,5	0,125	0,25	<= 1	100
Gentamicine	0,5-64	16	32	<= 250	100
Tétracycline	0,06-128	32	64	<= 4	18,3

Figure 2 Évolution de l'incidence des infections néonatales à streptocoque B, réseau Epibac, France 1997-2006 / Figure 2 Incidence trends of Group B streptococcus neonatal infections, EPIBAC Network, France, 1997-2006



EPIBAC Données 2010 – Unité des maladies à prévention vaccinale

Département des maladies infectieuses - Institut de veille sanitaire

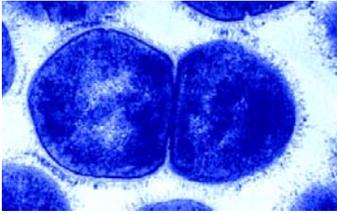
Méningites – Nombre* de cas, 1991 - 2010, France

	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	TOTAL
1991	464	445	597	199	173	1878
1992	521	479	517	135	240	1891
1993	270	404	501	150	101	1426
1994	169	276	489	135	76	1145
1995	87	280	538	131	64	1100
1996	77	283	497	122	70	1048
1997	60	290	573	194	54	1170
1998	49	276	556	156	51	1089
1999	48	329	479	111	56	1023
2000	45	352	533	153	57	1141
2001	59	397	476	121	25	1077
2002	37	392	566	128	50	1172
2003	51	383	589	123	42	1188
2004	52	348	576	108	44	1128
2005	64	360	565	116	52	1158
2006	47	339	529	122	48	1085
2007	42	335	592	114	64	1147
2008	47	297	611	102	51	1109
2009	52	268	627	123	75	1146
2010	45	210	644	118	49	1066

Source : Epibac, InVS

*corrige pour la couverture du réseau

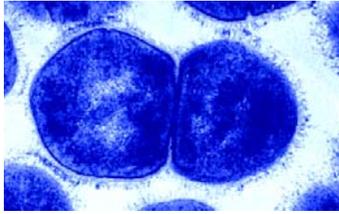
Diagnostiques rapides de *S. agalactiae*



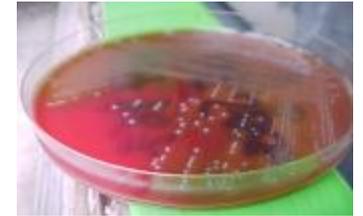
- Un test immuno-optique : Strep B OIA® (30 min)

Référence	Se (%)	Sp (%)	VPP(%)	VPN(%)
<i>Park et al. 1996</i>	72.0	95.6	79.1	93.6
<i>Carrol et al. 1996</i>	62.4	92.2	66.9	90.7
<i>N Guyen et al. 1998</i>	47.0	96.0	70.0	90.0
<i>Auvray et al. 1999</i>	94.1	98.9	94.1	98.9
<i>Song et al. 1999</i>	58.6	85.7	51.5	88.9

MAIS : Forte colonisation Sensibilité : 82.8%
 Faible colonisation Sensibilité : 40.2%



Diagnostic rapide de *S. agalactiae* : PCR

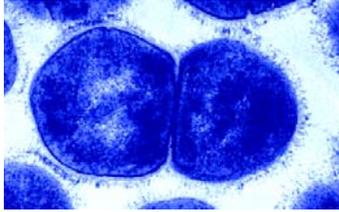


- Des techniques de biologie moléculaire (30 à 100 min)

Performances de la PCR (dés années 2000)*

Sensibilité	:	97%	95%CI = 82.5 - 99.8
Spécificité	:	100%	95%CI = 94.2 - 100
VPP	:	100%	95%CI = 86.9 - 100
VPN	:	98.8%	95%CI = 92.3 - 99.9

* Bergeron MG, Ke D, Ménard C, Picard FJ, Gagnon M, Bernier M, Ouellette M, Roy PH, Marcoux S, Fraser WD. Rapid detection of group B streptococci in pregnant women at delivery. N Engl J Med. 2000 Jul 20; 343 :175-9.



Diagnostic rapide de *S. agalactiae* : PCR



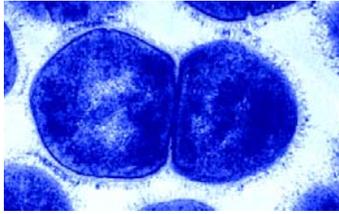
□ Systeme « automatisés » (Extraction, amplification, détection automatisée)

Performances de la PCR	*El Helali 2009	**Alfa 2010
Sensibilité :	98,5%	90,5%
Spécificité :	99,6%	96,1%
VPP [°] :	97,8%	86,4%
VPN [°] :	99,7%	97,4%

[°] Culture : VPP = 58,3% et VPN= 92,1%

•El Helali N, Nguyen JC, Ly A, Giovangrandi Y, Trinquart L. Diagnostic accuracy of a rapid real-time polymerase chain reaction assay for universal intrapartum group B streptococcus screening. Clin Infect Dis. 2009, 49 : 417-23.

**Alfa MJ, Sepehri S, De Gagne P, Helawa M, Sandhu G, Harding GK. Real-time PCR assay provides reliable assessment of intrapartum carriage of group B Streptococcus. J Clin Microbiol. 2010, 48 : 3095-9.



Diagnostic rapide de *S. agalactiae* : PCR

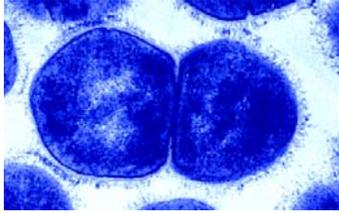


- Recommandations CDC 2010* et auteurs canadiens :
 - Femmes à terme au statut de portage inconnu (1/6 à 1/5)

- Dépistage par culture « négative » ?

- Toutes les femmes qui accouchent ?

* Verani JR, McGee L, Schrag SJ; Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010.



Positionnement phylogénétique des souches



❑ PCR * (ST17)

❑ Spectrométrie de masse (MALDI-TOF)** (ST17 et ST1)

❑ Intérêt : souches isolées d'hémoculture ?

*.Rapid detection of the "highly virulent" group B Streptococcus ST-17 clone.Lamy MC, Dramsi S, Billoët A, Réglie-Poupet H, Tazi A, Raymond J, Guérin F, Couvé E, Kunst F, Glaser P, Trieu-Cuot P, Poyart C.Microbes Infect. 2006 Jun;8(7):1714-22. Epub 2006 Apr 21

* *Rapid detection of "highly virulent" Group B Streptococcus ST-17 and emerging ST-1 clones by MALDI-TOF mass spectrometry.Lartigue MF, Kostrzewa M, Salloum M, Haguenoer E, Héry-Arnaud G, Domelier AS, Stumpf S, Quentin R. J Microbiol Methods. 2011 Aug;86(2):262-5.

Conclusion

Dépistage et antibioprophylaxie constituent actuellement la stratégie préconisée pour limiter les infections à *S. agalactiae* pendant la grossesse et l'accouchement.

Une meilleure compréhension du pouvoir pathogène de la bactérie pourrait permettre de développer des alternatives :

- Reconnaissance des souches les plus virulentes**
- Développement de « doctor tests » plus facile à mettre en place au lit du patient et plus rapide que la PCR**
- Stratégies de décontamination vaginale : pro et prébiotiques, phagothérapie.**